

Kardiyopulmoner Bypass'ın Trombosit Agregasyonu ve Fibrinoliz Üzerine Etkileri

Mustafa TOK¹, Engin SAĞDİLEK², Betül ÇAM³, Kasım ÖZLÜK⁴

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Bursa.

³ Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

⁴ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bu çalışmada, off-pump ve on-pump koroner bypass uygulanan hastalarda, prokoagülan aktivitede önemli rolü olan trombositlerin aktivite düzeyleri ve fibrinolitik aktivite değerlendirilmiştir. Çalışma, prospektif olarak planlanıp koroner bypass yapılan hastalar pompasız hasta grubunda 11 hasta, pompalı hasta grubunda 11 hasta olmak üzere, toplam 22 hasta değerlendirmeye alındı. Hastalardan ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. günde kan örnekleri alındı. Fibrinolitik aktiviteyi belirlemek için t-PA, u-PA, PAI-1, t-PA/PAI-1 ve D-Dimer, trombosit aktivitesini belirlemek için trombosit agregasyonu ölçüldü. On-pump grubunda daha fazla olmak üzere her iki grupta da ameliyat sonrasında fibrinolitik aktivite yüksek bulundu. Bu değerler ameliyat sonrası 4. günde ameliyat öncesi seviyelerine döndü. Trombosit agregasyonu her iki grupta da anlamlı bir fark göstermedi. Genellikle on-pump ameliyatlarda hemodilüsyon ve kullanılan yüksek doz heparin nedeni ile ameliyat sonrası erken tromboz riskinin düşük olduğu düşünülür. Buna bağlı olarak da erken dönem antikoagulan kullanımı yaygın değildir. Buna karşılık off-pump bypass ameliyatlarında erken dönemde antikoagulan kullanma alışkanlığı vardır. Yaptığımız bu çalışmanın gösterdiği sonuç kardiyopulmoner bypass kullanılan hastalarda ameliyat sonrası D-dimer yüksekliği erken tromboz riskinin pompa sonrası da devam ettiğini göstermektedir ve hemen ameliyat sonrası antikoagulan kullanımı düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Off-pump. Bypass. Trombosit agregasyonu. Fibrinoliz. Açık kalp ameliyatı.

The Effects of Cardiopulmonary Bypass on Platelet Aggregation and Fibrinolysis

ABSTRACT

In this study, platelet activity and fibrinolysis, which have an important role in hemostasis, were evaluated in patients undergoing off-pump and on-pump coronary bypass operation. Study was planned prospectively and a total of 22 patients who underwent coronary bypass operation were divided in two groups. 11 patients in off-pump group and 11 patients in the on-pump group were evaluated. Blood samples were taken from the patients preoperatively, 1 hour, 1 day and 4 days after surgery. t-PA, u-PA, PAI-1, t-PA/PAI-1 and D-Dimer were used to determine fibrinolytic activity, and platelet aggregation was measured to determine the degree of platelet activity. Postoperative fibrinolytic activity was higher in both groups, especially in on-pump group. Postoperative levels return to preoperative levels on the 4th day. There was no significant difference in the activity levels of platelets in both groups. It is generally considered that the risk of early postoperative thrombosis is low due to hemodilution and high-dose heparin used in on-pump surgeries. Accordingly, the use of early anticoagulants is not common. On the other hand, there is a habit of using anticoagulants in the early period in off-pump bypass surgeries. The results of our study show that the post-operative D-dimer elevation in patients using cardiopulmonary bypass shows that the risk of early thrombosis continues after the pump and, the use of anticoagulants immediately after surgery can be considered.

Key Words: Off-pump. Bypass. Platelet aggregation. Fibrinolysis. Open heart surgery.

Geliş Tarihi: 08.Ekim.2021

Kabul Tarihi: 02.Kasım.2021

Dr. Mustafa TOK
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0 224 295 23 20
E-posta: mustafatok@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Mustafa TOK: 0000-0001-9656-537X
Engin SAĞDİLEK: 0000-0001-8696-4035
Betül ÇAM: 0000-0003-4624-7992
Kasım ÖZLÜK: 0000-0002-0799-3610

Açık kalp ameliyatları (AKA) içerisinde, koroner arter bypass greftleme ameliyatı, ya da kısa adı ile koroner bypass operasyonu en çok yapılan ameliyattır¹. Koroner arter bypass greftleme ameliyatında anastomoz yapılan damarın ve bypass için kullanılan damar greftlerinin ortalama çapları 1,5-2 mm'dir. Bu nedenle erken greft tıkanması önemli bir komplikasyondur. AKA sonrası diğer önemli bir erken dönem komplikasyonu da kanamadır. Bu nedenle ameliyat sırasında ve sonrasında tromboz ve kanama arasında dikkatli bir denge kurulmasına ihtiyaç vardır.

Pompasız koroner bypass ameliyatı, pompalı (kardiyopulmoner bypass [KPB] kullanılarak yapılan) koroner bypass ameliyatına alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Pompasız koroner arter bypass ameliyatlarında iyi sonuçlar alınabilir ancak, avantajları hala tartışma konusudur^{2,3}. Pompalı koroner bypass ameliyatının neden olduğu inflamatuvar reaksiyonlar, pompasız koroner bypass ameliyatlarında daha az görülmektedir⁴. Bu reaksiyonlar esas olarak ameliyattan sonraki erken saatlerde ortaya çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda koroner bypass ameliyatından sonra hemostatik, trombotik ve inflamatuvar sistemlerin belirgin bir aktivasyonunun birkaç hafta boyunca devam ettiği gösterilmiştir⁵⁻⁸. Pompalı koroner bypass ameliyatlarında, ameliyat sonrası ortaya çıkan postoperatif inflamatuvar ve prokoagülan olayların ana nedeninin pompa olup olmadığı halen açıklığa kavuşmamıştır. Çünkü son zamanlarda, KPB'ye ek olarak cerrahi travmanın da inflamatuvar, koagülasyon ve fibrinolitik yolların aktivasyonuna neden olabileceği varsayılmaktadır⁹. Ameliyat sonrası erken dönemde uygulanacak ilaç tedavisi ameliyat kadar önemlidir. Bu amaçla pompasız (off-pump) ve pompalı (on-pump) koroner bypass ameliyatlarından sonra trombositlerin aktivite durumunun ve fibrinolitik aktivitenin düzeyinin bilinmesi önemlidir. Bu nedenle çalışmamızda fibrinolitik sistemin aktif enzimi olan plazminin oluşmasını sağlayan endojen aktivatörlerin (doku-Plazminojen Aktivatörü [t-PA], üriner-Plazminojen Aktivatörü [u-PA]) ve bunların inhibitörü olan Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 [PAI-1] ile fibrinolitik aktivite sonucu açığa çıkan fibrin yıkım ürünü olan D-dimerin tespiti ve hemostazda önemli rolü olan trombosit agregasyonunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 11 Kasım 2014 tarih ve 2014-21/16 sayılı onayı alındıktan sonra başlandı. Hastalar bilgilendirilerek aydınlatılmış onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilecek hastalar seçilirken, koroner anjiyografisi yapılmış, ortak konseyde koroner bypass ameliyatı kararı alınmış hastalar içerisinde kardiyopulmoner bypass kullanılarak (pompalı) koroner bypass yapılacak 16 hasta ile kardiyopulmoner bypass kullanılmadan (pompasız) koroner bypass yapılacak 14 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların ayrıntılı hikayeleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Ameliyat sonrası erken dönem cerrahi kanaması olup tekrar ameliyata alınan hastalar ve karaciğer yetmezliği (ALT'nin normal değerinin 2 katından fazla olması) gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Böylece pompasız hasta grubunda 11 hasta, pompalı hasta grubunda 11 hasta olmak üzere toplam 22 hasta değerlendirilmeye alındı.

Cerrahi Yöntem

Bütün hastaların ameliyatları aynı ameliyat ekibi tarafından, standart cerrahi teknik kullanılarak off-pump ve on-pump olarak iki ayrı grupta gerçekleştirildi. Hastalardan ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. günde kan örnekleri alındı. Rutin biyokimyasal analizler Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Klinik Biyokimya Merkez Laboratuvarında yapıldı.

Fibrinoliz Testleri

t-PA (doku-Plazminojen Aktivatörü); u-PA (üriner-Plazminojen Aktivatörü); PAI-1 (Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1) ELISA (ASSERACHROM® t-PA, Diagnostica Stago, Inc.) ile değerlendirildi. D-dimer immüno türbidimetrik yöntemle bakıldı.

Trombosit Agregasyonu

Agregometre çalışmaları Platelet Aggregation Profiler PAP-4CD® (Bio/Data Corporation, Montgomery, PA, USA) cihazında gerçekleştirildi. Uyarıcı ajan olarak ADP ve epinefrin kullanıldı.

Sonuçların Değerlendirilmesi

Tüm bulgular, pompalı ve pompasız gruplarda ameliyat öncesi (AÖ), ameliyat sonrası (AS) 1. saat, 1. gün ve 4. gün arasında karşılaştırıldı. Pompalı ve pompasız grupların AÖ'sine göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. gün değişimleri karşılaştırılarak iki grup arasında bir fark olup olmadığı değerlendirildi.

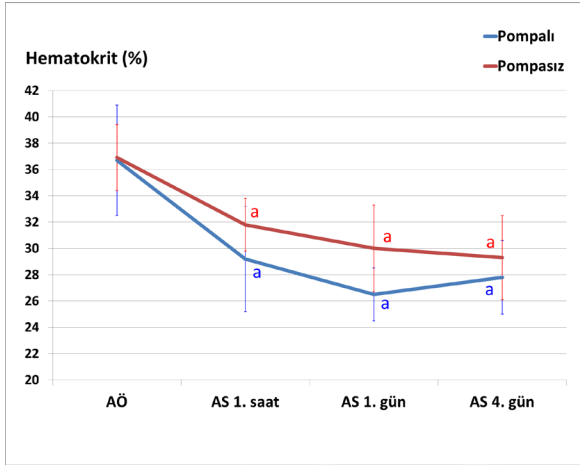
Fibrinolitik aktiviteye ait bulgular (tPA, uPA, PAI-1, D-Dimer), ameliyat sırasında verilen intravenöz sıvılar ve pompalı grupta pompa hatlarındaki sıvıların karışması sonucu ortaya çıkan dilüsyonu bertaraf etmek için ameliyat öncesi hematokrit değerine göre ameliyat sonrası 1. saat 1. gün ve 4. günde % değişimler dikkate alınarak düzeltilti. Sonuçlar düzeltilmiş değerler olarak verildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 23.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veriler için iki grup karşılaştırmalarında t-testi uygulanmıştır. Gruplar arasında her bir zaman diliminde elde edilen ölçümlerin karşılaştırılması için yüzde değişim değeri hesaplanmıştır. Her bir grup içindeki zaman dilimleri arasındaki ölçümlerin analizinde tekrarlı ölçümlerin varyans analizi kullanılmıştır. Anlamlı bulunan sonuçlar için çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi uygulanmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular

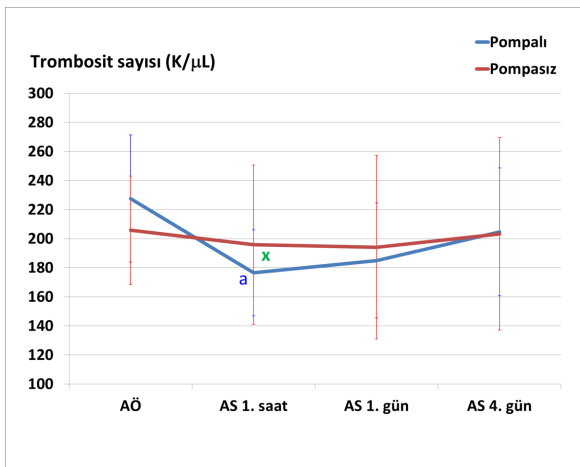
Pompa ve pompaşız her iki grupta hematokrit değerleri AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. günlerde anlamlı olarak düşüktü. AS 1. saat 1. gün ve 4. günler arasında bir fark görülmüdü. Gruplar arası hematokrit değerinin % değişimleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı. (Şekil 1).



Şekil 1.

Pompa ve pompaşız gruplarda AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. günde hematokrit değerleri. (a: AÖ'ye göre $p < 0,05$).

Pompaşız grupta trombosit sayısı AÖ'ye göre AS 1. saatte anlamlı olarak azalırken, AS 1. gün ve 4. günlerde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Pompaşız grupta ise AÖ'ye göre AS değerlerinde bir farklılık yoktu. AS 1. saatte pompaşız gruba göre pompaşız grupta trombosit sayısı anlamlı olarak daha düşüktü (Şekil 2).



Şekil 2.

Pompaşız ve pompaşız gruplarda AÖ, AS 1. saat, 1. gün ve 4. günde trombosit değerleri. (a: AÖ'ye göre $p < 0,05$; x: Pompaşız'a göre Pompaşız $p < 0,05$).

tPA değerleri AS 1. saatte her iki grupta anlamlı olarak arttı. AS 1. ve 4. günlerde her iki grupta da azaldı. tPA değerlerindeki % değişimler karşılaştırıldığında pompaşız grup ile pompaşız grup arasında AS 4. günde anlamlı fark bulundu (Tablo I-II, Şekil 3).

Tablo I. Pompaşız ve pompaşız grupların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. gün fibrinolizis parametreleri.

		Ameliyat Öncesi	Ameliyat Sonrası 1. saat	Ameliyat Sonrası 1. gün	Ameliyat Sonrası 4. gün
t-PA (ng/ml)	Pompaşız	0.64 ± 0.16	1.05 ± 0.30 ^a	0.78 ± 0.15 ^{a,b}	0.52 ± 0.16 ^{b,c}
	Pompaşız	0.68 ± 0.20	1.34 ± 0.54 ^a	1.09 ± 0.42 ^a	0.83 ± 0.33 ^{a,b}
u-PA (ng/ml)	Pompaşız	0.26 ± 0.10	0.22 ± 0.11	0.24 ± 0.14	0.32 ± 0.13
	Pompaşız	0.22 ± 0.10	0.30 ± 0.11	0.30 ± 0.17	0.34 ± 0.13
PAI-1 (ng/ml)	Pompaşız	2.79 ± 0.46	3.30 ± 0.80	4.71 ± 0.62 ^{a,b}	4.03 ± 0.84 ^{a,c}
	Pompaşız	2.60 ± 0.56	2.65 ± 0.76	3.73 ± 0.89 ^{a,b}	3.47 ± 0.92 ^{a,b}
t-PA/PAI-1	Pompaşız	0.24 ± 0.08	0.33 ± 0.10 ^a	0.17 ± 0.04 ^{a,b}	0.13 ± 0.05 ^{a,b}
	Pompaşız	0.27 ± 0.09	0.52 ± 0.19 ^a	0.30 ± 0.11 ^b	0.26 ± 0.14 ^b
D-Dimer (ng/ml)	Pompaşız	0.35 ± 0.13	1.82 ± 0.90 ^a	2.09 ± 1.18 ^a	1.91 ± 0.88 ^a
	Pompaşız	0.64 ± 0.21	1.62 ± 0.91 ^a	2.25 ± 0.73 ^{a,b}	2.76 ± 1.39 ^a

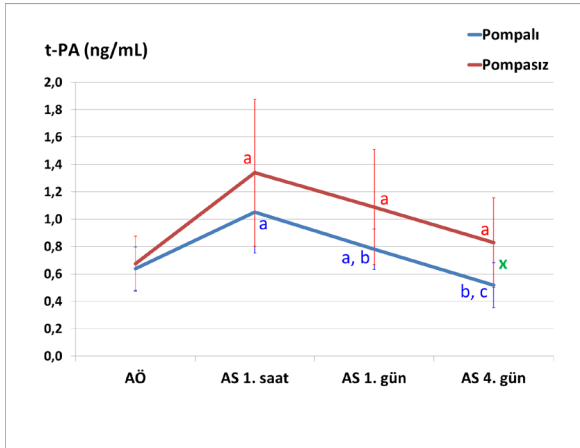
a: Ameliyat öncesi deęere göre $p < 0.05$

b: Ameliyat sonrası 1. saat değerine göre $p < 0.05$

c: Ameliyat sonrası 1. gün değerine göre $p < 0.05$

Tablo II. Pompaşız ve pompaşız gruplar arasında ameliyat öncesi ile karşılaştırıldığında ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. günde % değişimlerin karşılaştırılması.

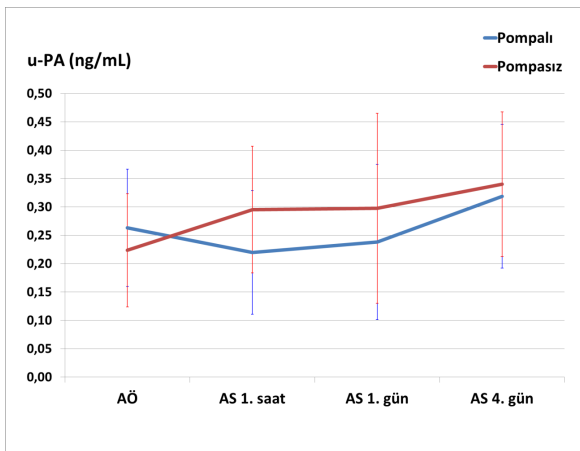
		Ameliyat Öncesine göre;					
		Ameliyat Sonrası 1. saatteki % değişim	p	Ameliyat Sonrası 1. gündeki % değişim	p	Ameliyat Sonrası 4. gündeki % değişim	p
t-PA (ng/ml)	Pompaşız	0.77 ± 0.57 (0.03-1.94)	$p > 0.05$	0.27 ± 0.30 (-0.20-0.76)	$p > 0.05$	-0.14 ± 0.33 (-0.70-0.29)	$p < 0.05$
	Pompaşız	1.06 ± 0.81 (0.11-2.63)		0.65 ± 0.50 (0.05-1.67)		0.26 ± 0.33 (-0.07-0.88)	
u-PA (ng/ml)	Pompaşız	-0.07 ± 0.51 (-0.80-0.78)	$p > 0.05$	-0.01 ± 0.65 (-0.73-0.92)	$p > 0.05$	0.34 ± 0.77 (-0.54-2.42)	$p > 0.05$
	Pompaşız	0.57 ± 0.84 (-0.49-1.94)		0.53 ± 0.79 (-0.64-1.68)		0.86 ± 1.19 (-0.41-3.37)	
PAI-1 (ng/ml)	Pompaşız	0.18 ± 0.37 (-0.31-0.94)	$p > 0.05$	0.74 ± 0.39 (0.26-1.36)	$p > 0.05$	0.45 ± 0.22 (0.04-0.78)	$p > 0.05$
	Pompaşız	-0.08 ± 0.27 (-0.37-0.39)		0.24 ± 0.27 (-0.14-0.68)		0.08 ± 0.19 (-0.21-0.48)	
t-PA/PAI-1	Pompaşız	0.68 ± 0.85 (-0.18-2.06)	$p > 0.05$	-0.23 ± 0.28 (-0.63-0.26)	$p < 0.05$	-0.39 ± 0.24 (-0.83-0.08)	$p < 0.05$
	Pompaşız	1.13 ± 0.98 (-0.29-2.50)		0.16 ± 0.35 (-0.33-0.73)		-0.01 ± 0.39 (-0.38-0.71)	
D-Dimer (ng/ml)	Pompaşız	4.44 ± 2.19 (1.76-8.88)	$p < 0.01$	5.76 ± 4.37 (0.59-16.93)	$p < 0.05$	5.94 ± 5.88 (0.25-17.35)	$p > 0.05$
	Pompaşız	1.68 ± 1.39 (0.31-4.09)		2.69 ± 1.05 (1.24-4.42)		3.49 ± 2.01 (1.24-7.49)	



Şekil 3.

Pompa ve pompasız grupların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. gün t-PA değerleri. (a: ameliyat öncesine göre, $p < 0,05$; b: ameliyat sonrası 1. saate göre, $p < 0,05$; c: ameliyat sonrası 1. güne göre, $p < 0,05$; x: pompa ile karşılaştırıldığında pompasız, $p < 0,05$)

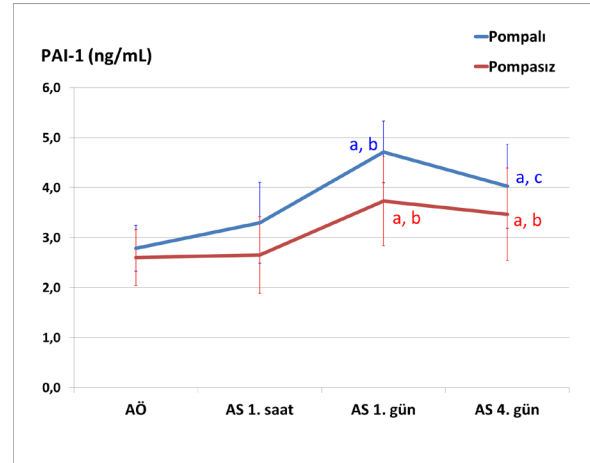
uPA açısından AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. günler arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Pompa ve pompasız grupların % değişimlerinin karşılaştırılmasında da anlamlı bir fark yoktu (Tablo I-II, Şekil 4).



Şekil 4:

Pompa ve pompasız grupların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. gün u-PA değerleri.

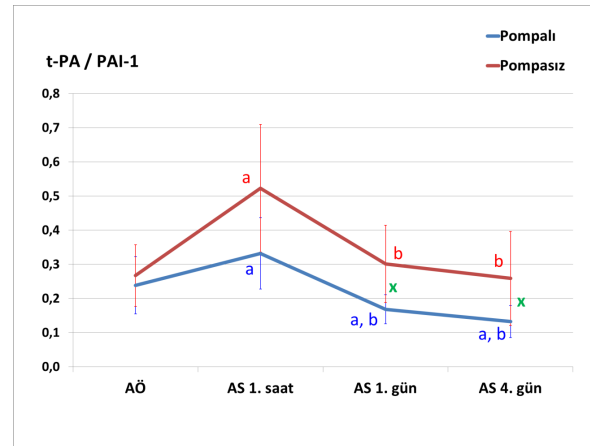
PAI-1 bulgularında, AÖ'ye göre AS 1. saatte her iki grupta da anlamlı bir fark görülmedi. AS 1. günde her iki grupta da anlamlı derecede artış görüldü. AS 4. günde AÖ'ye göre anlamlı olarak yüksek olmasına rağmen AS 1. güne göre pompa grubunda anlamlı derecede azalırken pompasız grupta bu azalma anlamlı değildi (Tablo I-II, Şekil 5).



Şekil 5:

Pompa ve pompasız grupların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. gün PAI-1 değerleri. (a: ameliyat öncesine göre, $p < 0,05$; b: ameliyat sonrası 1. saate göre $p < 0,05$; c: ameliyat sonrası 1. güne göre, $p < 0,05$)

tPA/PAI-1 oranında AÖ'ye göre AS 1. saatte her iki grupta da anlamlı bir artış görüldü. AS 1. gün ve 4. günde AS 1. saate göre her iki grupta da anlamlı bir azalma görüldü. Pompa grubunda bu azalma AÖ'ye göre de anlamlıydı. % değişimler açısından gruplar arasında AS 1. ve 4. günler anlamlı olarak birbirinden farklıydı. Pompasız grupta % değişim AÖ değerlerinde iken pompa grubunda AÖ değerlerinin altına inmişti (Tablo I-II, Şekil 6).

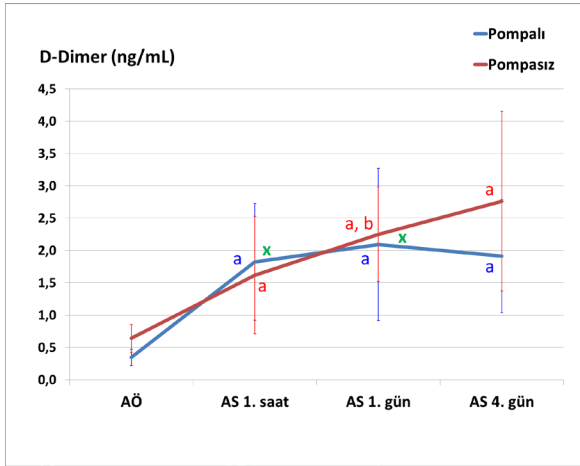


Şekil 6:

Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. gün pompa ve pompasız grupların t-PA/PAI-1 oranları. (a: ameliyat öncesine göre, $p < 0,05$; b: ameliyat sonrası 1. saate göre, $p < 0,05$; c: ameliyat sonrası 1. güne göre, $p < 0,05$; x: pompa ile karşılaştırıldığında pompasız, $p < 0,05$)

D-Dimer değerleri her iki grupta da AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. günlerde anlamlı olarak yükseldi (Tablo I-II, Şekil 7).

Kardiyopulmoner Bypassın Hemostaza Etkileri



Şekil 7:

Pompa ve pompa olmayan grupların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. gün D-Dimer değerleri. (a: ameliyat öncesine göre, $p < 0,05$; b: ameliyat sonrası 1 saate göre, $p < 0,05$; x: pompa ile karşılaştırıldığında pompa olmayan, $p < 0,05$)

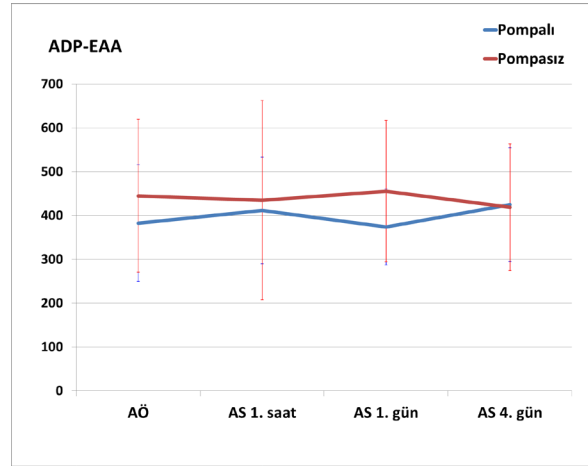
ADP ve epinefrin ile uyarılan trombosit agregasyonunda AÖ'ye göre AS 1. saat, 1. gün ve 4. günler arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Pompa ve pompa olmayan grupların % değişimlerinin karşılaştırılmasında da anlamlı bir fark yoktu (Tablo III-IV, Şekil 8-9).

Tablo III. Pompa ve pompa olmayan grupların ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. gün trombosit agregasyon değerleri (EAA: eğri altındaki alan)

		Ameliyat Öncesi	Ameliyat Sonrası 1. saat	Ameliyat Sonrası 1. gün	Ameliyat Sonrası 4. gün
ADP EAA	Pompa	382.7 ± 133.2	411.7 ± 121.6	373.8 ± 86.9	424.7 ± 129.8
	Pompa Olmayan	444.8 ± 174.4	435.1 ± 227.3	455.5 ± 161.3	419.0 ± 144.1
Epinefrin EAA	Pompa	438.0 ± 122.7	362.8 ± 115.7	391.4 ± 105.3	330.4 ± 98.2
	Pompa Olmayan	440.9 ± 204.3	419.4 ± 221.9	451.5 ± 179.5	276.1 ± 93.5

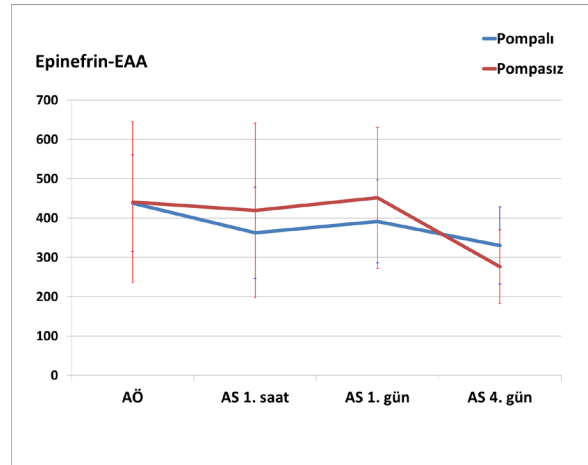
Tablo IV. Pompa ve pompa olmayan gruplar arasında ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. gün trombosit agregasyon parametrelerinin % değişimlerinin ameliyat öncesi değerleri ile karşılaştırılması. (EAA: eğri altındaki alan)

		Ameliyat Öncesine göre:					
		Ameliyat Sonrası 1. saatteki % değişim	p	Ameliyat Sonrası 1. gündeki % değişim	p	Ameliyat Sonrası 4. gündeki % değişim	p
ADP EAA	Pompa	0.19 ± 0.59 (-0.26-1.86)	$p > 0.05$	0.12 ± 0.58 (-0.55-1.63)	$p > 0.05$	0.32 ± 0.94 (-0.59-2.96)	$p > 0.05$
	Pompa Olmayan	-0.03 ± 0.45 (-0.74-0.85)		0.16 ± 0.64 (-0.57-1.73)		0.34 ± 1.36 (-0.75-3.71)	
Epi-nefrin EAA	Pompa	-0.16 ± 0.17 (-0.39-0.13)	$p > 0.05$	-0.05 ± 0.30 (-0.55-0.33)	$p > 0.05$	-0.16 ± 0.49 (-0.52-1.14)	$p > 0.05$
	Pompa Olmayan	-0.04 ± 0.29 (-0.70-0.25)		0.16 ± 0.57 (-0.62-1.04)		-0.12 ± 0.72 (-0.79-1.14)	



Şekil 8:

Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. gün pompa ve pompa olmayan grupların ADP tarafından indüklenen agregasyondaki eğri altındaki alan (EAA) değerleri.



Şekil 9:

Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. saat, 1. gün ve 4. gün pompa ve pompa olmayan grupların epinefrin tarafından indüklenen agregasyondaki eğri altındaki alan (EAA) değerleri.

Tartışma ve Sonuç

Kardiyopulmoner bypass (pompa), klasik konvansiyonel koroner bypass cerrahisinde kullanılan, ameliyat sırasında ve sonrasında hemostazın önemli ölçüde bozulmasına neden olan, karmaşık bir yöntemdir. Bu yöntemde yabancı yüzey ile temas, pompanın mekanik travma etkisi, pompanın vücutta oluşturduğu non-pulsatil akım, hemodilüzyon, heparinizasyon derecesi, farmakolojik ajanların yoğun kullanımı, bu ajanların klirensi, kan kaybı, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, bu karmaşayı yaratır. Bu karmaşık sistemin hemostatik ve fibrinolitik sistemi etkilediğine dair birçok çalışma yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir.

KPB cerrahisinde, kanın endotelial olmayan yabancı yüzey (pompa hattı) ile teması trombin ve devamında fibrin oluşumuna neden olur. Daha sonra endotelial hücreden t-PA'nın salınımı artar ve plazminojenin aktivasyonu gerçekleşir¹⁰. Ayrıca, pompa hatlarında ve pompa bileşenlerinde fibrin varlığı da gösterilmiştir^{11,12}. Fibrin bir yandan oluşurken, diğer yandan fibrinolitik sistemin aktivasyonu ile yıkılır. Fibrini yıkmak için t-PA'da belirgin bir artış görülür. D-dimerde artış fibrin yıkımının bir göstergesidir. KPB cerrahisinde yüzeye tutunan fibrin, t-PA'nın dolayısıyla plazminojenin aktivasyonu için bir alan yaratır. KPB başlangıcından kısa bir süre sonra plazmin oluşumunda 10-100 kat artış olduğu, buna bağlı olarak da fibrin yıkım ürünlerinde 10-20 kat artış olduğu gösterilmiştir¹³.

KPB'nin başlamasından 5 dakika sonra, "trombin patlaması" olarak tanımlanan trombin oluşumunun 20 kat arttığı gösterilmiştir. Bu artışın ameliyatın kendisine bağlı olmayıp, kanın bypass devresi ile temas etmesine bağlı, spesifik veya hemostatik olmayan bir süreçle ilgili olduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak, daha çok çözünebilir fibrin oluşmaktadır. Fibrin oluşumu başlangıçta t-PA salınımını artırırken aynı zamanda PAI-1 salınımına da yol açmaktadır. Başlangıçta t-PA'daki artış PAI-1 artışından daha fazladır¹⁴.

Pompalı ve pompasız bypass uygulanan hastalara operasyon sırasında verilen intravenöz sıvılar ve pompalı bypass uygulanan hastalarda ilave olarak pompa hatlarındaki sıvıların karışması dilüsyona neden olmaktadır. Bu nedenle laboratuvar bulgularını (t-PA, u-PA, PAI-1 ve D-dimer) ameliyat öncesine göre hematokrit değerindeki % değişimler oranında düzelterek düzeltilmiş değerler olarak verilmiştir.

Pompalı ve pompasız koroner bypass yapılan hastaların t-PA düzeylerinde AÖ'ye göre AS 1. saatteki artış, birinci gündeki hafif azalmanın ardından dördüncü günde normal seviyelerine dönmektedir. Bu bulgular, Chandler ve ark. ile Edmunds ve ark.'nın çalışmalarıyla uyumludur^{10,15}. u-PA düzeylerinde her iki yöntemde de ameliyat öncesine göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Fibrinolitik aktivitenin önemli göstergelerinden biri olan D-Dimer değerleri pompasız grupta AÖ'ye göre AS 4. güne kadar artmaya devam ederken, pompalı grupta AS 1. saatte artan değerleri sonrasında 4. güne kadar benzer seviyelerde devam etmektedir. Pompalı ve pompasız grupta AS 1. saatte tPA ve D-Dimer değerlerindeki artış AS 1. saatte fibrinolitik aktivitenin arttığını destekler niteliktedir.

KPB kullanılmayan ameliyatta, temas aktivasyonuna sebep olacak bir durum yoktur. Bundan dolayı trombin oluşumunda erken bir zirve beklenmez. Fibrin yokluğuna bağlı olarak da fibrinolitik sistemin aktivasyonunda KPB kullanılan ameliyatlarda olduğu kadar artış beklenmez. Vallely ve ark, yaptıkları çalışmada, pompasız bypass yapılan hastalarda, trombin

oluşumunda artışın daha az olduğu ifade edilmektedir¹⁶. Bununla birlikte, bir başka çalışmada pompalı ve pompasız bypass ameliyatında, doku faktörü yolunun eşit aktivasyonu nedeni ile ameliyat sonrası 24 saat içinde trombin oluşumu ve fibrinolitik aktivite artışı eşit bulunmuştur¹⁷. Bu bulgular bizim uPA bulgularımızla benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda, pompalı gruptaki ameliyat sonrası tPA'daki %29'luk artışa rağmen pompasız gruptaki %82'lik artış iki yöntem arasında anlamlı bir fark oluşturmasa da ilginçtir.

PAI-1'in pompalı ve pompasız her iki grupta da AS hafif yükselmeye başladığı ama asıl artışı AS 1. günde gösterdiği ve sonrasında da azaldığı gözlenmektedir. Her iki yöntem arasında fark yoktur. tPA/PAI-1 oranı pompalı ve pompasız her iki grupta da AS 1. saatte anlamlı olarak artmakta ardından normal seviyelere dönmektedir.

Travma ve endotel hasarında t-PA artışı PAI-1 artışından daha hızlı olmaktadır. Pompalı koroner bypass ameliyatlarında da pompanın karışık düzeni içinde t-PA ve PAI-1 artışı olmaktadır. PAI-1'deki artış t-PA'ya göre daha yavaş seyrettiği için pompalı koroner bypass ameliyatlarında AS 1. saatte t-PA/PAI-1 yüksek dolayısıyla fibrinolitik aktivitenin daha fazla olduğu görülmektedir.

KPB'nin başlamasıyla beraber gelişen olaylar sonucu trombin seviyesindeki artış ve oluşan çözünebilir fibrinin ardından t-PA'nın yükselmesine ve takiben PAI-1 artışına neden olmaktadır. Chandler ve Velan t-PA seviyesindeki artışın KPB'nin 5. dakikasında 6 kat arttığını ve hep yükselmeye devam ettiğini PAI-1 seviyesinin KPB'nin bitimine kadar artmayıp ameliyat sonrası 2. saatte 15 kat arttığını, ameliyat sonrası t-PA seviyesinin artmaya devam etmesine rağmen PAI-1 artışı nedeni ile t-PA/PAI-1 oranının azaldığını ifade etmektedirler¹⁴.

Trombosit sayısında yalnızca pompalı grupta AS 1. saatte anlamlı azalma gözlenmiştir. Trombosit sayısındaki azalma normal sınırlar içinde kalsa da (ortalama $176.000/mm^3$) ameliyat öncesine göre yaklaşık %22'lik bir azalma söz konusudur. Pompasız grupta ameliyat, trombosit sayısında herhangi bir değişime sebep olmamıştır. Bu bulgular Roy ve ark.'nın yapmış oldukları çalışma ile çok benzerdir¹⁸. Pompalı ameliyat sırasında pompa hattındaki yabancı yüzeylerin ve oksijeneratör membranının trombositleri dolaşımdan uzaklaştırdığı farklı çalışmalar ile gösterilmiştir. Pompa hatlarındaki fibrin birikimleri de gösterilmiştir. Trombosit sayısı tehlikeli düzeylere inmemektedir (minimum $125.000/mm^3$).

Trombosit fonksiyonlarının değerlendirildiği agregometre çalışmalarında ameliyat öncesine göre ameliyat sonrasında ve her iki yöntem arasında anlamlı fark görülmemiştir. Başka çalışmalar da benzer şekilde trombosit fonksiyonlarında değişiklik olmadığını rapor etmişlerdir¹⁹.

Kardiyopulmoner Bypassın Hemostaza Etkileri

Bu çalışmaya dahil edilen hasta sayısı fazla değildir. Elde edilen sonuçlar daha geniş seride çalışılması gereğini ortaya koymaktadır.

AS 1. saat ve 1. günde pompalı grupta D-dimer artış oranı pompasız gruba göre daha fazladır ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır. D-dimer AS 4. günde normale dönmektedir. Bu sonuca göre KPB kullanılan operasyonlarda postoperatif erken dönemde antikoagülan kullanımı daha önemli olabilir. Halbuki bugüne kadar, rutinimiz genellikle pompasız ameliyatlarda antikoagülanların erken kullanımının gerektiği şeklinde idi. Pompasız grupta t-PA değerleri AS 4. günde önemli ölçüde arttı. Erken fibrinoliz aşamasında t-PA'nın arttığını biliyoruz. Bu sonuca göre pompasız ameliyatlarda antikoagülan kullanımı erken saatlerde değil 4. güne doğru daha önemli hale gelmektedir diye düşünüyoruz. Bugüne kadar bildiklerimizin dışında bulduğumuz bu iki sonuç bile konu üzerinde daha geniş serilerde çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 11 Kasım 2014

Karar No: 2014-21/16

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve Tasarım: M.T., K.Ö.; Veri toplama ve işleme: M.T., E.S., B.Ç.; Analiz ve verilerin yorumlanması: M.T., E.S., B.Ç., K.Ö.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması M.T., E.S., K.Ö.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışma için herhangi bir kurumdan maddi destek alınmamıştır. Bu çalışma, Dr. Mustafa Tok'un Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp-Fizyoloji doktora tezinden üretilmiştir.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Melly L, Torregrossa G, Lee T, Jansens JL, Puskas JD. Fifty years of coronary artery bypass grafting. *J Thorac Dis* 2018; 10(3): 1960-7.
2. Sabik JF, Gillinov AM, Blackstone EH, et al. Does off-pump coronary surgery reduce morbidity and mortality? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124(4): 698-707.
3. Parolari A, Alamanni F, Cannata A, et al. OPCAB versus CABG: meta-analysis of currently available randomized trials. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(1): 37-40.
4. Plicner D, Stoliński J, Wałowicz M, et al. Preoperative values of inflammatory markers predict clinical outcomes in patients after CABG, regardless of the use of cardiopulmonary bypass. *Indian Heart J* 2016; 68(3): 10-5.
5. Moor E, Hamsten A, Blombäck M, Herzfeld I, Wiman B, Rydén L. Hemostatic factors and inhibitors and coronary artery bypass grafting: preoperative alterations and relation to graft occlusion. *Thromb Haemost* 1994; 72(3): 335-42.
6. Mannucci L, Gerometta PS, Mussoni L, et al. One month follow-up of haemostatic variables in patients undergoing aortic coronary bypass surgery: effect of aprotinin. *Thromb Haemost* 1995; 73(3): 356-61.
7. Parolari A, Colli S, Mussoni L, et al. Coagulation and fibrinolytic markers in a two-month follow-up of coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(2): 336-43.
8. Li N, Astudillo R, Ivert T, Hjemdahl P. Biphasic prothrombotic and inflammatory responses after coronary artery bypass surgery. *J Thromb Haemost* 2003; 1(3): 470-6.
9. Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, et al. Biological effects of off-pump versus on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24(2): 260-9.
10. Edmunds LH Jr. Managing fibrinolysis without aprotinin. *Ann Thorac Surg* 2010; 89(1): 324-31.
11. Bonk R, Trowbridge C, Stammers A, et al. Soluble fibrin monomer complex and cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol* 2009; 41(3): 157-60.
12. Hoshino K, Muranishi K, Kawano Y, et al. Soluble fibrin is a useful marker for predicting extracorporeal membrane oxygenation circuit exchange because of circuit clots. *J Artif Organs* 2018; 21(2): 196-200.
13. Chandler WL, Velan T. Plasmin generation and D-dimer formation during cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15(7): 583-91.
14. Chandler WL, Velan T. Secretion of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 during cardiopulmonary bypass. *Thromb Res* 2003; 112(3): 185-92.
15. Chandler WL, Velan T. Estimating the rate of thrombin and fibrin generation in vivo during cardiopulmonary bypass. *Blood* 2003; 101(11): 4355-62.
16. Valley MP, Bannon PG, Bayfield MS, Hughes CF, Kritharides L. Quantitative and temporal differences in coagulation, fibrinolysis and platelet activation after on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery. *Heart Lung Circ* 2009; 18(2): 123-30.
17. Casati V, Gerli C, Franco A, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during coronary surgery: on-pump versus off-pump techniques. *Anesthesiology* 2001; 95(5): 1103-9.
18. Roy S, Saha K, Mukherjee K, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during coronary artery bypass grafting: a comparison between on-pump and off-pump techniques. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014; 30(4): 333-41.
19. Hertfelder HJ, Bös M, Weber D, Winkler K, Hanfland P, Preusse CJ. Perioperative monitoring of primary and secondary hemostasis in coronary artery bypass grafting. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31(4): 426-40.

